

症例報告

フレカイニドが有効であった多源性心房頻拍の新生児の一例

大島 あゆみ*, 石黒 秋生

埼玉医科大学総合医療センター 小児科

多源性心房頻拍 (multifocal atrial tachycardia, MAT) は心房における複数起源とする自動能の異常亢進により生じる稀な不整脈である。多くは無治療のまま自然消退するが、治療抵抗性である症例も散見される。我々は治療抵抗性の MAT の新生児例を経験した。胎児期より胎児水腫を指摘されていた。日齢3より頻脈性不整脈が出現し、複数の抗不整脈薬を投与したが再燃を繰り返していた。日齢22にMATと診断後フレカイニドの投与を行い洞調律化に成功した。その後フレカイニドとランジオロールの二剤のみで洞調律を維持した。

J Saitama Medical University 2018; 45(1): 12-17
(Received March 28, 2018/Accepted May 23, 2018)

Keywords: atrial arrhythmia, neonatal

緒言

多源性心房頻拍 (multifocal atrial tachycardia, MAT) は心房の複数起源における自動能異常亢進により生じる不整脈である。発生頻度は稀であるが、新生児、乳児に比較的多くみられる。半数以上が自然治癒する一方、抗不整脈薬に対する反応はしばしば悪く、完全に停止させることは難しく、心拍数のコントロールのために長期的に抗不整脈薬の投与を要することもある。治療には β 遮断薬、ジゴキシン、Vaughan Williams 分類クラスⅢ群に属するアミオダロンなどの抗不整脈薬を用いることが一般的である。フレカイニド酢酸塩 (以下フレカイニドとする) は、Vaughan Williams 分類クラスⅠc群に属するナトリウムチャンネル遮断薬であり、頻脈性不整脈の治療に用いられる。本邦では従来成人への適応のみであったが2015年2月より新たに小児への投与が承認された。以後現在までフレカイニドの小児投与経験に関する症例報告が散見されている。今回複数の抗不整脈薬剤に治療抵抗性のMATに対しフレカイニドが有効であった新生児例を経験したので報告する。

症例

患者は0歳男児。家族歴に特記事項なし。在胎11週より後頸部浮腫を認めていた。在胎24週より経管長短縮を認め、母体入院の上切迫早産管理とし、リトドリン塩酸塩の静注が行われた。在胎29週より胎児モニターで上室性頻

拍が頻回に認められるようになり、在胎33週に右胸水、在胎34週に左胸水と皮下浮腫を認め胎児水腫と診断された。不整脈による胎児循環不全の診断で在胎34週2日に緊急帝王切開で出生した。出生時体重3130g、Apgar scoreは1分3点、5分4点、10分5点。出生直後は心拍数100/分の徐脈であり気管挿管、サーファクタント散布後にNICUへ入院とした。

入院後経過：両側胸腔ドレーンを留置して胸水を吸引した後は、心拍数は140-160回/分ほどに回復した。心電図上は洞調律であった。穿刺吸引した胸水は黄白色でリンパ球数93%以上であった。胸水中トリグリセリドは最大で198mg/dLまで上昇しており先天性乳び胸と診断した。日齢3に上室性期外収縮 (Premature atrial contraction, PAC) を契機に200から250/分程度の頻脈発作とそれに伴う血圧低下を来した。心電図上粗動波が確認され心房粗動 (Atrial flutter) と診断した (Fig. 1)。

ランジオロール塩酸塩 (以下ランジオロール) とプロカイナムド 50 μ g/kg/分の持続静脈投与の導入で一過性に心拍数180/分程度に降下したが、房室伝導が3:1から2:1へと上昇し頻脈の改善は得られず中止した (Fig. 2)。アミオダロン 10 mg/kg/日の静注投与へ変更したところ心拍数は160-200/分の洞調律となったが、日齢5より再びPACが散見されるようになった。

ランジオロールおよびジゴキシン 0.01 mg/kg 静注によるPACの抑制も試みたが心拍数70/分のPAC with Block

* 著者連絡先：埼玉医科大学総合医療センター 小児科 〒350-8550 埼玉県川越市鴨田1981 Tel：049-228-3727 Fax：049-226-2325
[平成30年3月28日受付/平成30年5月23日受理]
○著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係は有しません。

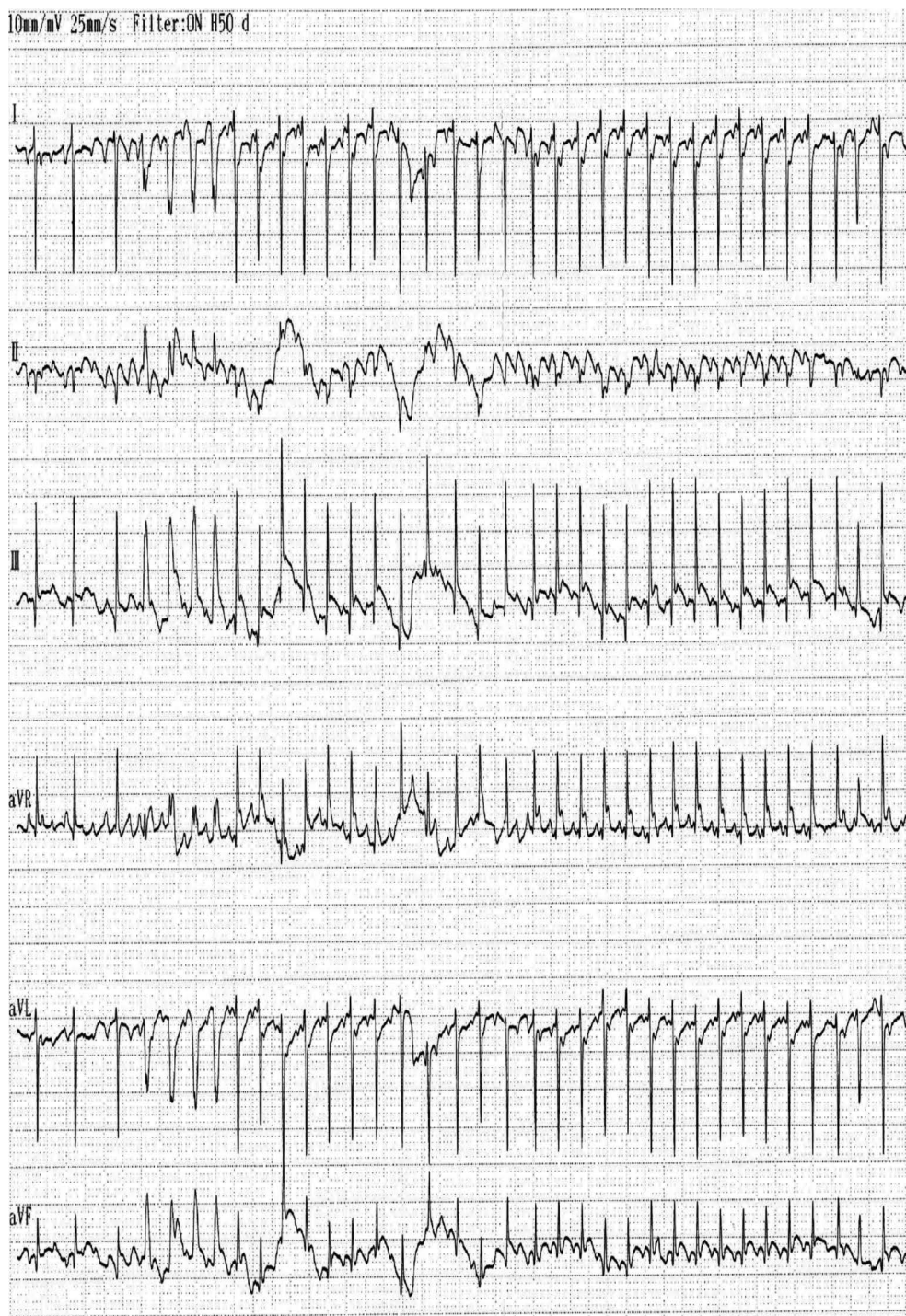


Fig. 1. Frontal leads of an electrocardiogram done on 1st day of life showing an arrhythmia initially diagnosed as atrial flutter.

の状態に陥り無効と判断し中止した。日齢8に感染に伴って心拍数 200/分の洞性頻脈が出現し、カテーテル感染に対して抗菌薬投与と輸液量増加で対応をした。この際 PAC に続発する血圧低下が頻回に起こりアミオダロン中止、プロカインアミド 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 持続静注へ変更した。感染からの回復とともに、PAC の頻度も減少したがその後日齢 13 より再び心拍数 150/分の不整脈が出現した (Fig. 3)。PP 間隔は不整であり複数の心房波がみられ、鋸歯状波はなく

基線が存在しており、MAT と診断を変更した。プロカインアミドは効果が得られていないため中止とし、心房粗動で効果のあったアミオダロン 10 $\text{mg}/\text{kg}/\text{日}$ を静注で再開したところ一過性に頻脈は抑制されたが、房室伝導率上昇による頻拍を抑制するため、ランジオロールを併用した。日齢 15 より PAC が再び散見されはじめプロカインアミド 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{分}$ 持続静注を追加とし、アミオダロン、ランジオロール、プロカインアミドの 3 剤併用での管理とした。以

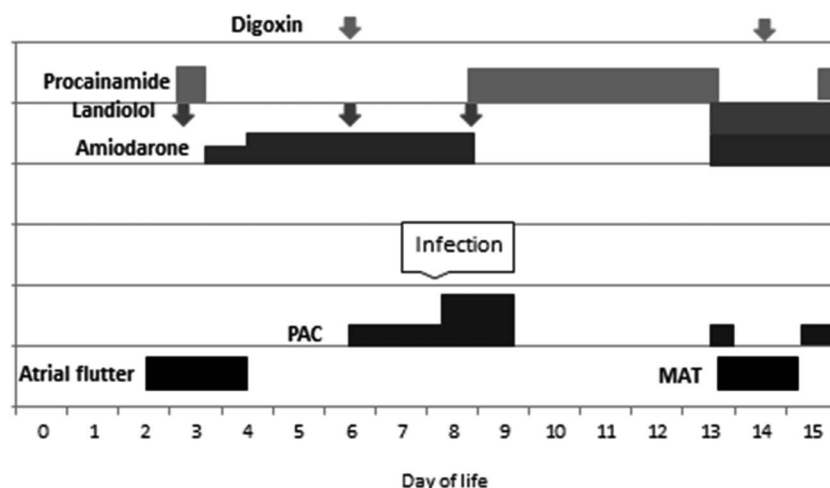


Fig. 2. A chart showing the management for the first 15 days of life (DOL).

Antiarrhythmic medications digoxin, procainamide, landiolol, and amiodarone were administered, but were unsuccessful to completely control the multifocal atrial tachycardia (MAT) and premature atrial tachycardia (PAT). MAT was first misdiagnosed as atrial fibrillation and was initially controlled from DOL 4 to DOL 13 and DOL 15.

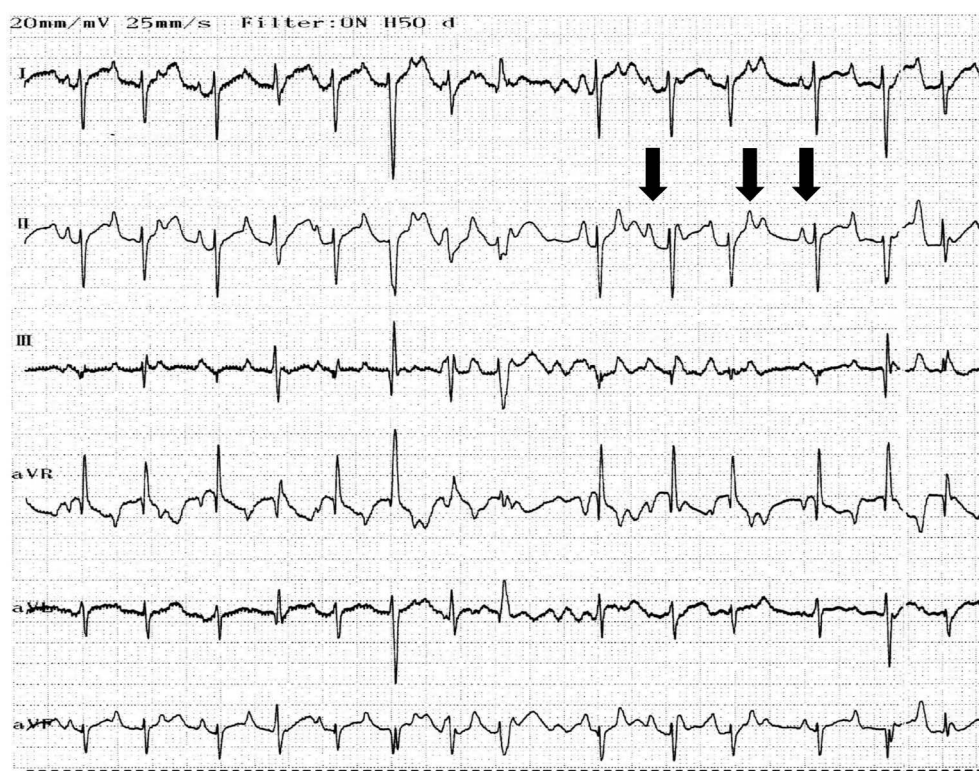


Fig. 3. Frontal leads of an electrocardiogram done on 13th day of life.

It shows irregular P waves with different morphologies and irregular R-R intervals (arrows), consistent with multifocal atrial tachycardia.

後小康状態であったが日齢 22 に MAT が再燃した (Fig. 4). PAC が落ち着いたためプロカインアミドを中止し, 日齢 23 にフレカイニド 2 mg/kg (33 mg/m²) 相当の量で静脈投与したところ速やかに洞調律となった. 10 分程度しか維持が出来なかったが初めて洞調律化が得られたことから有効と判断し, 4 mg/kg/日 (66 mg/m²/日) の量で内服維持を開

始し日齢 24 からは MAT は再燃せず経過した. その後日齢 39 までアミオダロンは漸減中止とし, 以後フレカイニドとランジオロールの 2 剤で管理を行い洞調律で経過した.

両側胸水に対してサンドスタチンおよび水溶性プレドニンの投与を行い胸水量減少の効果は得た. 胸膜癒着療法も併用し胸水の流出は一時的に止まったが, その後著明なり

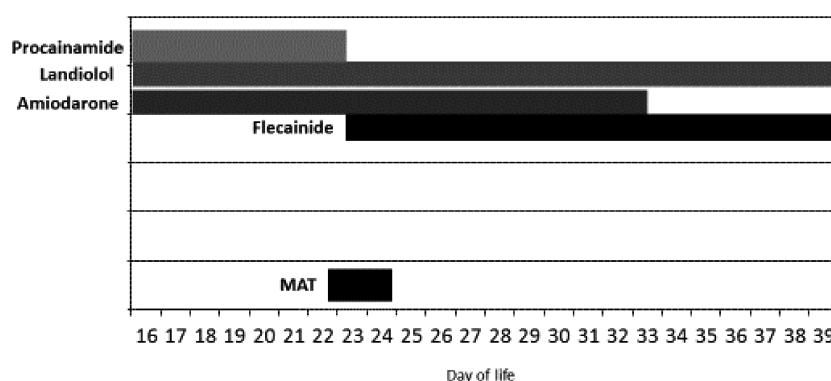


Fig. 4. A chart showing the management form from the 16 days of life (DOL) .

Multifocal atrial tachycardia (MAT) reappeared on 22nd DOL. Flecainide was added on 23rd DOL to procainamide, landiolol, and amiodarone. MAT was controlled after adding flecainide. Procainamide was discontinued on 22nd DOL and amiodarone on 32nd DOL. Landiolol and flecainide were continued.

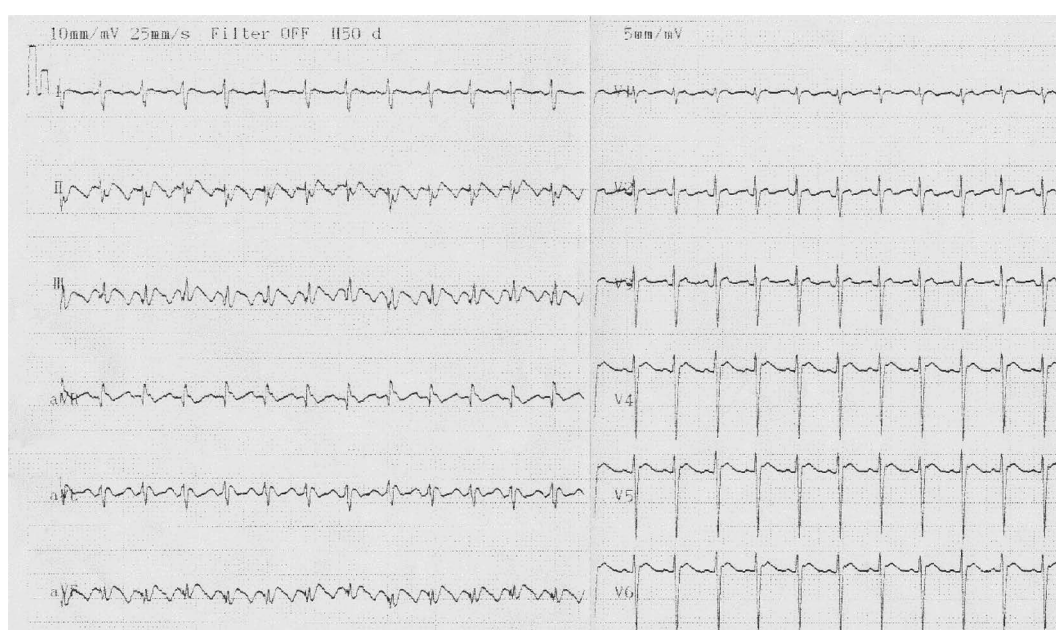


Fig. 5. Frontal leads of an electrocardiogram done on 15th day of life showing returning to sinus rhythm.

ンパ性浮腫を認めるようになり、拘束性の呼吸不全など生命的な危機を招くようになった。日齢 79 にリンパ管吻合術を施行したが効果は得られなかった。長期的な胸水流出と低栄養による電解質異常、低アルブミン血症、凝固障害を認めていた。適宜補正を行ったが、腸管浮腫増悪による吸収障害から経腸栄養も不十分であり低栄養の改善は得られず多臓器不全が進行した。腎不全が進行し日齢 120 高カリウム血症に伴う心停止を発症。治療に反応せず同日永眠された。

考 察

新生児では自律神経系の未熟性により電氣的不安定性がある状態であり、出生前後の環境変化が加わることで不整脈の発生が容易となる。Southall ら¹⁾ の報告では不整脈の発生頻度は健常新生児において 0.98% であり、そのうち PAC が 42%、心室性期外収縮が 42% と多くを占めており、

MAT は約 6% 程度であった。MAT は心房内の複数部位を起源とした心房興奮が持続する状態であり、頻拍の回路に房室接合部や心室筋が関与しない心房筋由来の頻拍とされる。心電図上の特徴として①不規則で早い心房拍動、②少なくとも 3 つ以上の異なった P 波がみられる、③隣り合う P 波と P 波の間に明らかな基線がある、④ PP 時間、PR 時間、RR 時間は不規則である、という所見があり心房粗動と鑑別される。異所性自動能の亢進 (ectopic automaticity)、撃発活動 (triggered activity) を機序として起こると考えられているほか²⁾、局所病変が関与するという説³⁾、心房細動と類似した「無秩序リエントリー」による心房内における複数部位の同時興奮によるとする説⁴⁾ も報告されており、MAT の発生機序はいまだ明らかにされていない。

上室性頻拍に関する新村らの年齢別 (乳児、幼児、学童) の検討によれば、上室性頻拍の発生頻度は若年患者において高い傾向にあった⁵⁾。なかでも小児の MAT のほとんどは

1歳未満で診断されると報告されている。その年齢の中央値は1.8か月でありうち61.9%が生後3か月未満であった⁶⁾。このようにMATは小児患者の中でも新生児期および乳児期に多く診断される不整脈であるが、その頻度は極めて少ない。上室性頻拍症の小児例におけるMATの占める割合は0.2%であると報告がある⁴⁾。また健康な新生児・乳児3383症例を対象とした心電図によるスクリーニングではMATの罹患率は0.02%であったとの報告もある⁶⁾。

成人ではCOPDなど呼吸器疾患への合併例が散見されるが小児患者では基礎疾患を持たない特発性も認められる。林らが行った国内の検討では19例のMAT症例のうち器質的疾患をもたないものが12例(63%)と過半数を占めていた⁷⁾。またBradleyらの検討では20年間に米国ミシガン大学先天性心疾患センターで生後3か月までに診断に至った13例中8例は無症状であり、頻拍を有しても臨床症状を伴わない場合が過半数を占めた⁶⁾。本症例については胎児期から上室性不整脈が指摘されており、出生後不整脈に伴って血圧低下などの症状を認め、不整脈治療を要した。本症例は、上記報告と比較して一般的な時期に発見されているが、症状を呈し治療抵抗性であった点は稀な経過であったと考えられる。本症例のように不整脈の管理に難渋し、その後予後不良な経過を辿る症例として、久保らは、Noonan症候群を背景として重度呼吸障害を伴った乳児例ではMATは治療抵抗性であり、最終的には呼吸循環障害で死亡の転帰をとったと報告⁸⁾しており、基礎疾患の存在が治療抵抗性に関わる可能性も考えられる。本症例においては先天性乳び胸、特異な顔貌などの症状を認めており何らかの背景疾患が存在した可能性がある。

MATの治療に確立したものがない。原疾患の管理を行い、種々の抗不整脈薬を使用し心拍数のコントロールと正常調律化を図る。本症例では当初AFと診断され、ジギタリス、塩酸ランジオール、プロカインアミド、アミオダロンによる治療を行ったが反応は一時的であり、MATと再診断後にフレカイニドと塩酸ランジオールの投与により正常調律へ戻すことができた。

フレカイニドはVaughan Williams分類でIc群に属するNaチャンネル遮断作用を持つ薬剤である。比較的強いナトリウム及びカリウムチャンネル遮断作用を有し、心房筋、心室筋、Purkinje繊維に対し活動電位第0相脱分極の最大立ち上がり速度を減少させて心筋の伝導速度を遅くするものであり、主として頻脈性不整脈の治療に用いる。Jaeggiらの報告ではAFもしくは上室性頻拍(Supraventricular tachycardia, SVT)を有する胎児へ経胎盤的に使用した場合、従来のソタロールに比べSVTのリズム正常化、AFとSVTの心拍数のコントロールにおいてより優れた治療効果が得られた⁹⁾。小児例への使用経験報告として、本邦では、カテコラミン誘発多形性心室頻拍(Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia, CPVT)に心房頻拍(atrial tachycardia, AT)を合併した症例にプロプラノロールとフレカイニドの二剤を併用し、上室性および心室性不整脈双方の抑

制効果を得たとする報告がある¹⁰⁾。また、反復するSVTの乳児においてフレカイニドとプロプラノロールが有効であったとする報告¹¹⁾があるほか、芳本らはアミオダロン不応性の心房頻拍にフレカイニドが有効であったと報告している¹²⁾。これらの報告からCPVTのみならず上室性頻脈性不整脈に対しての有用性も期待される。

本症例を含めたこれまでの症例報告からは、症状が自然消退せず治療が必要なMAT症例は概ね治療難治性の場合が多いため、このような症例にはフレカイニドも治療選択しとして考慮すべきであると考えられた。

本児はフレカイニド併用後洞調律化することができたが、併存する乳び胸および全身性浮腫の治療に苦慮し低栄養に続発する多臓器不全のため最終的には生後4か月で死亡の転帰を辿った。

結 論

治療抵抗性であった新生児のMATに対しフレカイニドと塩酸ランジオールの二剤により洞調律化することができた。併存した先天性乳び胸の治療に難渋し、続発する低栄養から多臓器不全に至り死亡の転帰をたどったが、フレカイニドは他の抗不整脈によりコントロール不能なMATの抑制に有効であった。

引用文献

- 1) Southall DP, Johnson AM, Shinebourne EA, Johnston PG, Vulliamy DG. Frequency and outcome of disorders of cardiac rhythm and conduction in a population of newborn infants. *Pediatrics* 1981; 68: 58.
- 2) 松岡裕二. 別冊日本臨牀 領域別症候群シリーズ No12. 循環器症候群 I 1996; 377-9.
- 3) Bevilacqua LM, Rhee EK, Epstein MR, Friedman JK. Focal ablation of chaotic atrial rhythm in an infant with cardiomyopathy. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 577-81.
- 4) Salim MA, Case CL, Gillette PC. Chaotic atrial tachycardia in children. *Am Heart J* 1995; 129: 831-3.
- 5) 新村一郎. 小児期にみられる不整脈の特色. *心電図* 1990; 10(S-1): 142.
- 6) Bradley DJ, Fischbach PS, Law IH. The clinical course of multifocal atrial tachycardia in infants and children. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 401-8.
- 7) 林 鐘声, 糸井利幸, 中川雅生. 特発性多源性心房頻拍の3例 その臨床像について. *日本小児科学会雑誌* 1986; 90: 1511-7.
- 8) 久保尚美, 高木純一, 近藤恭平, 大塚珠美. 予後不良な経過をたどったNoonan症候群を有する多源性心房頻拍の2乳児例. *日本小児循環器学会雑誌* 2009; 25 (3): 465.
- 9) Jaeggi ET, Julene S. Carvalho, Ernestine De Groot, Olus Api, Sally-Ann B. Clur, Lukas Rammeloo, et al. Com-

parison of transplacental treatment of fetal supraventricular tachyarrhythmias with Digoxin, Flecainide, and Sotalol. *Circulation* 2011; 124(16): 1747-54.

- 10) 白石真大, 長谷山圭司, 高室基樹, 横澤正人. フレカイニドを導入した心房頻拍(AT)合併カテコラミン誘発多形性心室頻拍(CPVT)の一例. *日本小児循環器学会雑誌* 2014; 30: 5293.
- 11) 外館玄一郎, 松本 敦, 小西 雄, 白澤聡子, 鳥谷由

貴子, 葛西健郎, 他. 上室性頻拍の発作予防にフレカイニドとプロプラノロールの併用が有効であった早産児. *日本新生児成育医学会雑誌* 2017; 29(1): 47-51.

- 12) 芳本 潤, 加藤温子, 宮越千智, 浅沼賀洋, 伊吹圭二郎, 戸田孝子, 他. アミオダロン不応性の心房頻拍に対しタンボコール持続静注が著効した2例. *日本小児循環器学会雑誌* 2012; 28(1): 5306.

Management of multifocal atrial tachycardia in a newborn baby by flecainide

Ayumi Oshima*, Akio Ishiguro

Department of Pediatrics, Saitama Medical Center, Saitama Medical University

Multifocal atrial tachycardia (MAT) is an uncommon arrhythmia caused by irregular atrial rhythm from multiple ectopic foci within the cardiac atrium or from a single ectopic focus with different exit pathways or abnormal intra-atrial conduction. The majority of MAT are self-limited and non-sustained, but some become symptomatic which then are usually resistant to therapy. We report here a male newborn with symptomatic MAT not responding to several antiarrhythmic medications. He was prenatally diagnosed with fetal hydrops. At his 3rd day of life (DOL), he developed a supraventricular tachycardia not responding to several antiarrhythmic medications. At his 22nd DOL, his supraventricular tachycardia was diagnosed as MAT and was controlled by intravenous flecainide. Other antiarrhythmic medications administered were discontinued and only flecainide and landiolol hydrochloride were continued.